تكون العظام و تحديد الجنس الكروموسومي للجنين

د.أحمد الشامي

https://t.me/DrAhmedAlshamy

3 - (2645) حَدَّثَنِي أَبُو الطَّاهِرِ أَحْمَدُ بْنُ عَمْرِو بْنِ سَرْحٍ ، أَخْبَرَنَا ابْنُ وَهْبٍ ، أَخْبَرَنِي عَمْرُو بْنُ الْحَارِثِ ، عَنْ أَبِي الزُّبَيْرِ الْمَكِّيِّ أَنَّ عَامِرَ بْنَ وَاثِلَةَ حَدَّثَهُ أَنَّهُ سَمِعَ عَبْدَ اللهِ بْنَ مَسْعُودٍ يَقُولُ: « الشَّقِيُّ مَنْ شَقِيَ فِي بَطْنِ أُمِّهِ، وَالسَّعِيدُ مَنْ وُعِظَ بِغَيْرِهِ، فَأَتَى رَجُلًا مِنْ أَصْحَابِ رَسُولِ اللهِ صلى الله عليه وسلم يُقَالُ لَهُ حُذَيْفَةُ بْنُ أَسِيدٍ الْغِفَارِيُّ ، فَحَدَّثَهُ بِذَلِكَ مِنْ قَوْلِ ابْنِ مَسْعُودٍ فَقَالَ: وَكَيْفَ يَشْقَى رَجُلٌ بِغَيْرِ عَمَلٍ؟ فَقَالَ لَهُ الرَّجُلُ: أَتَعْجَبُ مِنْ ذَلِكَ؟ فَإِنِّي سَمِعْتُ رَسُولَ اللهِ صلى الله عليه وسلم يَقُولُ: إِذَا مَرَّ بِالنُّطْفَةِ ثِنْتَانِ وَأَرْبَعُونَ لَيْلَةً بَعَثَ اللهُ إِلَيْهَا مَلَكًا، فَصَوَّرَهَا، وَخَلَقَ سَمْعَهَا وَبَصَرَهَا وَجِلْدَهَا وَلَحْمَهَا وَعِظَامَهَا، ثُمَّ قَالَ: يَا رَبِّ أَذَكَرٌ أَمْ أُنْثَى؟ فَيَقْضِي رَبُّكَ مَا شَاءَ، وَيَكْتُبُ الْمَلَكُ ثُمَّ يَقُولُ: يَا رَبِّ أَجَلُهُ؟ فَيَقُولُ رَبُّكَ مَا شَاءَ، وَيَكْتُبُ الْمَلَكُ، ثُمَّ يَقُولُ: يَا رَبِّ رِزْقُهُ؟ فَيَقْضِي رَبُّكَ مَا شَاءَ، وَيَكْتُبُ الْمَلَكُ، ثُمَّ يَخْرُجُ الْمَلَكُ بِالصَّحِيفَةِ فِي يَدِهِ، فَلَا يَزِيدُ عَلَى مَا أُمِرَ، وَلَا يَنْقُصُ ». صحيح مسلم

العظام

جدول للتعظم من إعداد العالم فرانكلين بي مول ، يوضح فيه أن التعظم يبدأ تقريباً في اليوم 39[1] :

Number	59	156	214	167	G	E	168	53	D	263, b	42	271	C	263, c	A	56	333	B	202	274
Length	10	12	14	14.5	15	15	15	15	16	16	18	18	18	19	..	24	..	29	30	31
Age	32	35	38	39	39	39	39	39	40	40	42	42	42	44	..	49	..	54	55	56
Clavicle	..	..	..	..	..	?	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Mandibula	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
Maxilla	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
Humerus	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*	*	*	*
Femur	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*	*	*	*
Radius	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*	*	*
Tibia	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*	*	*
Ulna	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*	*	*	*
Fibula	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	?	*	*
Scapula	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*
Supraoccipital	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	?	*
Frontal	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Zygomatic	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Temporal	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ilium	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Parietal	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Terminal phalanx of thumb	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ribs 1	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Ribs 2	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ribs 3	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ribs 4	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ribs 5	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*
Ribs 6	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*
Ribs 7	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*
Ribs 8	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*
Ribs 9	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*	*
Ribs 10	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ribs 11	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	*
Ribs 12	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..

[1] Paper - On Ossification Centers in Human Embryos
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Paper_-_On_Ossification_Centers_in_Human_Embryos

في أحد اهم كتب علم الإمبريولوجي على مستوى العالم Larsen's Human Embryology يذكر أن "تعظم الهيكل العظمي يبدأ في اليوم 43"

" Skeletal ossification begins"[2]

[2] Larsen's Human Embryology,SIXTH EDITION,Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, MD, PhD,Philip R. Brauer, PhD,Philippa H. Francis-West, PhD,pg47.

Week	Day	Length (mm) [a]	Number of Somites	Carnegie Stage	Features (*Chapters in Which Features Are Discussed*) [b]
6	36–42	10.0–21.5	30+	16	Muscular ventricular septum begins to form *(12)* ; gut tube lumen becomes occluded *(14)* ; major calyces of metanephric kidneys begin to form and kidneys begin to ascend *(15)* ; genital ridges form *(16)* ; foot plates develop *(19)* ; pigment forms in retinas *(18)* ; auricular hillocks develop *(18)*
				17	Bronchopulmonary segment primordia form *(11)* ; septum intermedium of heart is complete *(12)* ; subcardinal vein system forms *(13)* ; minor calyces of metanephric kidneys are forming *(15)* ; finger rays are distinct *(19)* ; nasolacrimal grooves form *(17)* ; cerebellum begins to form *(9)* ; melanocytes enter epidermis *(7)* ; dental laminae form *(17)*
7	43–49	18.0–26.4	30+	18	Skeletal ossification begins *(8)* ; Sertoli cells begin to differentiate in the male gonad *(16)* ; elbows and toe rays form *(19)* ; intermaxillary process and eyelids form *(17)* ; thalami of diencephalon expand *(9)* ; nipples and first hair follicles form *(7)*
				19	Septum primum fuses with septum intermedium in heart *(12)* ; urogenital membrane ruptures *(16)* ; trunk elongates and straightens *(8)*

في دراسة منشورة على منصة pubmed الطبية الشهيرة بعنوان(*علم الأجنة، تكون العظام*) :

"تعظم العظامossification ، أو تكوينها osteogenesis ، هو عملية تكوين العظام. تبدأ هذه

العملية بين الأسبوعين السادس والسابع من التطور الجنيني"[3]

وفي مقال منشور في قسم التشريح والفيسيولوجي على موقع جامعة ولاية أوريغون الأمريكية بعنوان (*6. 4 تكون وتطور العظام*)[4]:

---

[3] "Bone ossification, or osteogenesis, is the process of bone formation. This process begins between the sixth and seventh weeks of embryonic development and continues until about age twenty-five, although this varies slightly based on the individual. There are two types of bone ossification: intramembranous and endochondral. Each of these processes begins with a mesenchymal tissue precursor, but how it transforms into bone differs. Intramembranous ossification directly converts the mesenchymal tissue to bone and forms the flat bones of the skull, clavicle, and most of the cranial bones. Endochondral ossification begins with mesenchymal tissue transforming into a cartilage intermediate, which is later replaced by bone and forms the remainder of the axial skeleton and the long bones." *Embryology, Bone Ossification ,Grant Breeland; Margaret A. Sinkler; Ritesh G. Menezes.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539718/

[4] " By the sixth or seventh week of embryonic life, the actual process of bone development, ossification (osteogenesis), begins." *6.4 Bone Formation and Development* https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/6-4-bone-formation-and-development/

" بحلول الأسبوع السادس أو السابع من الحياة الجنينية، تبدأ العملية الفعلية لنمو العظام، أي عملية تكوين العظم (osteogenesis)."

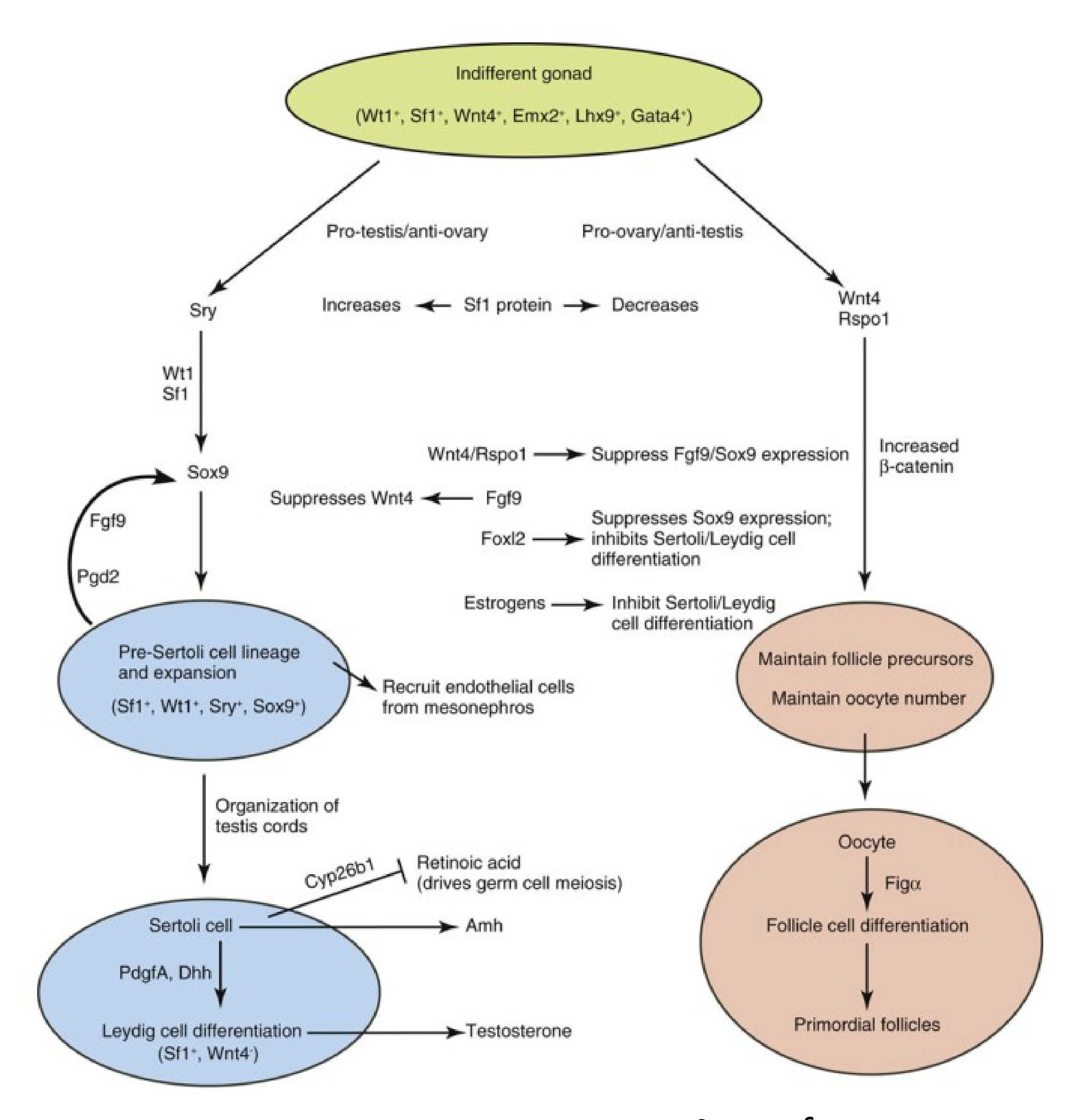
"في المراحل المبكرة من التطور الجنيني، يتكون هيكل الجنين من أغشية ليفية وغضروف زجاجي. وبحلول الأسبوع السادس أو السابع من الحياة الجنينية، تبدأ عملية نمو العظام، أي التعظم (تكوين العظم). هناك مساران لتكوين العظم: التعظم داخل الغشائي والتعظم داخل الغضروف، لكن العظم يبقى واحدًا بغض النظر عن المسار الذي يُنتجه."[5]

ويقول عالم التشريح المعروف فرانكلين مول:

[5] " In the early stages of embryonic development, the embryo's skeleton consists of fibrous membranes and hyaline cartilage. By the sixth or seventh week of embryonic life, the actual process of bone development, ossification (osteogenesis), begins. There are two osteogenic pathways—intramembranous ossification and endochondral ossification—but bone is the same regardless of the pathway that produces it." *Bone Formation and Development* https://courses.lumenlearning.com/atd-herkimer-biologyofaging/chapter/bone-formation-and-development/

"يتفق جميع علماء التشريح على أن الترقوة هي أول عظمة تتعظم وتظهر في منتصف الشهر الثاني أو خلال الأسبوع السادس. يذكر بيكلارد أنه وجدها في جنين عمره 30 يومًا، ولكن كما يشير إي إتش ويبر في تشريح هيلدبراندت، فمن المحتمل أنه قد قلل من تقدير عمر الجنين. وبالحكم على عدد مراكز التعظم الموجودة، لا بد أن جنين بيكلارد كان عمره 44 يومًا"[6]

[6] " All anatomists agree that the clavicle is the first bone to ossify and that it appears about the middle of the second month or during the sixth week. Béclard states that he found it in an embryo 30 days old, but as E. H. Weber remarks in Hildebrandt’s Anatomy, he has probably underestimated the age of the embryo. Judging by the number of ossification centers present Béclard’s embryo must have been 44 days old" *Paper - On Ossification Centers in Human Embryos.* https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Paper_-_On_Ossification_Centers_in_Human_Embryos



لا يوجد خلاف أن الأعضاء التناسلية للجنين تبقى غير متمايزة ويبقى الجنين لاذكر ولا أنثي إلى اليوم 42 حيث يبدأ الانقسام والتمايز الجنسي لتكوين الذكر أو الأنثى فيما يعرف بالجنس المنسلي gonadal sex،راجع بحث "حديث النطفة وعجب الذنب)[7]، وسأركز هنا على الجنس الكروموسومي لا المنسلي.

---

[7] https://archive.org/details/20230422_20230422_2141

تلعب الجينات دوراً حاسماً في تحديد جنس الجنين ، وأي خلل فيها يؤدي إلى ما يسمى ب"اضطرابات في الجنس" disorders of sex development (DSDs) وهي مشكلة تصيب 1% من الأشخاص[8]

كان من المعتقد أن نهاية الاسبوع السادس محورية في تحديد جنس الجنين الذكر فقط من الناحية الجينية، لكن ثبت مؤخراً أن العديد من الجينات التي تعمل في نفس هذا الوقت لها دور محوري في تحديد جنس الجنين الأنثى بحيث لو قد حدث فيها اية خلل فإنه سيؤدي للانعكاس الجنسي، تقول الدراسة:

---

[8] " يقول بعض الباحثين الآن إن شخصًا واحدًا من كل 100 شخص لديه شكل من أشكال DSD2. عند أخذ العوامل الوراثية في الاعتبار، يصبح الحد الفاصل بين الجنسين أكثر ضبابية. حدد العلماء العديد من الجينات المرتبطة بالأشكال الرئيسية لاضطراب الهوية الجنسية، واكتشفوا اختلافات في هذه الجينات لها تأثيرات خفية على جنس الشخص تشريحيًا أو فسيولوجيًا."
"Some researchers now say that as many as 1 person in 100 has some form of DSD2 When genetics is taken into consideration, the boundary between the sexes becomes even blurrier. Scientists have identified many of the genes involved in the main forms of DSD, and have uncovered variations in these genes that have subtle effects on a person’s anatomical or physiological sex." *Sex redefined*
https://www.nature.com/articles/518288a

" التطور الجنسي عملية معقدة تتطلب التفاعل المتكامل لشبكة من مسارات الإشارات الصماء والباراكرينية المختلفة، وعوامل النسخ، والهرمونات الستيرويدية، خلال فترة زمنية حرجة في عملية التخلق الجنيني. تبدأ هذه العملية لدى البشر بعد حوالي 6 أسابيع من الحمل مع التعبير عن جين SRY في الخصية النامية، وقد تم اكتشاف العديد من الجينات المهمة الأخرى التي تتبع جين SRY من خلال دراسات أجريت على البشر والفئران [1]-[3]. لسنوات عديدة، كان يُعتقد أن نمو الخصية هو العملية الأكثر نشاطًا. على الرغم من أن التغيرات المورفولوجية في الخصية النامية والهياكل المحيطة بها تكون أكثر وضوحًا من المبيض النامي [4]، إلا أن بيانات التعبير الجيني الحديثة لدى الفئران أظهرت أن مجموعة فرعية كبيرة من الجينات الخاصة بالمبيض يتم التعبير عنها أيضًا خلال هذه المرحلة الحرجة من التخلق الجنيني [5]، [6]."[9]

[9] " Sex development is a complex process that requires the integrated interaction of a network of different endocrine and paracrine signaling pathways, transcription factors and steroid hormones, during a critical time period in embryogenesis. In humans, this process starts from around 6 weeks post-conception with the expression of SRY in the developing testis and several other critical genes downstream of SRY have now been discovered from human and mouse

وتقول دراسة أخرى بخصوص وجود جينات تحدد جنس الجنين الأنثى:

"إلى جانب جين SRY، تم تحديد عدد من الجينات الجسدية والمرتبطة بالكروموسوم X، ولها دور حاسم في تحديد جنس الجنين ذكرًا كان أو أنثى، وتحديدًا في مسارات تحديد الخصيتين والمبيضين (روبرتس وآخرون، 1999) (الجدول 3-1)"[10]

---

studies [1]–[3].
For many years, testis development was believed to be the more active process. Although the morphological changes in the developing testis and in surrounding structures are more marked than in the developing ovary [4], recent gene expression data from mice have shown that a significant subset of ovary-specific genes are also expressed during this critical stage of embryogenesis [5], [6]."
Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

[10] "Genes Contributing to Sex Determination Apart from SRY, a number of autosomal and X-chromosome-linked genes have been identified and have a critical role in male or female sex determination, the testis- and ovary-determining cascades (Roberts et al., 1999) (Table 3–1)."
Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222286/

وهذا الجدول أوردت فيه الدراسة الجينات التي تتحكم في الجنسين:

Gene	Chromosome Localization	Family	Function	Phenotype of Mutations
SRY	Yp11	HMG protein	Transcription factor	XY gonadal dysgenesis (sex reversal)
WT1	11p13	Zinc finger protein	Transcription factor	Dysgenetic male pseudohermaphrodism and XY gonadal dysgenesis
SF-1	9q33	Orphan nuclear receptor	Transcription factor	Heterozygous mutation: XY gonadal dysgenesis and adrenal failure
DAX-1	Xp21.3	Orphan nuclear	Transcripti	Duplication: XY

Gene	Chromosome Localization	Family	Function	Phenotype of Mutations
		receptor	on factor	gonadal dysgenesis
SOX-9	17q24	HMG protein	Transcription factor	Camptomelic dysplasia with XY gonadal dysgenesis
DMRT-1 (DMRT-2?)	9p24.3	DM domain	Transcription factor	XY gonadal dysgenesis
WNT-4	1p32–36	Secreted glycoprotein	Extracellular signaling	Duplication: XY gonadal dysgenesis

الذكر

- الجين المهمين على تحديد جنس الجنين الذكر هو SRY ، وهو جين يعمل لبضع ساعات فقط في اليوم 42 ، راجع بحث (حديث النطفة وعجب الذنب)[11] وأيضاً :

11 https://archive.org/details/20230422_20230422_2141

"يبدأ نمو الخصية البشرية من حوالي 42 يومًا بعد الحمل بسبب التعبير الجيني لجين SRY تليها زيادة في تنظيم الجينات الخاصة بالخصية ومجموعة مميزة من الأحداث المورفولوجية والباراكراينية والغدد الصماء."[12]

ويقول كتاب Larsen's Human Embryology أحد أهم كتب الإمبريولوجي :-
"يُكتَشَف التعبير الجيني لجين SRY لأول مرة بين اليومين 41 و44 بعد الإباضة"[13]

" يبدأ التمايز الجنسي للذكور الجيني في نهاية الأسبوع السادس، عندما يُعبَّر عن جين محدد

---

[12] "Human testis development starts from around 42 days post conception with a transient wave of SRY expression followed by up-regulation of testis specific genes and a distinct set of morphological, paracrine and endocrine events." *Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling* https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

[13] "SRY expression is first detected between days 41 and 44 Postovulation," *Larsen's Human Embryology,SIXTH EDITION,Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, MD, PhD,Philip R. Brauer, PhD,Philippa H. Francis-West, PhD,pg956.*

على الكروموسوم (SRY) Y في الخلايا الجسدية الداعمة الأجنة التي لا يتم التعبير عن هذا الجين فيها تتطور كإناث." [14]

" التطور الجنسي عملية معقدة تتطلب التفاعل المتكامل لشبكة من مسارات الإشارات الصماء والباراكرينية المختلفة، وعوامل النسخ، والهرمونات الستيرويدية، خلال فترة زمنية حرجة في عملية التخلق الجنيني. تبدأ هذه العملية لدى البشر بعد حوالي 6 أسابيع من الحمل مع التعبير عن جين SRY في الخصية النامية، وقد تم اكتشاف العديد من الجينات المهمة الأخرى التي تتبع جين SRY من خلال دراسات أجريت على البشر والفئران [1]-[3]."[15]

---

[14] " The sexual differentiation of genetic males begins at the end of the sixth week, when a specific gene on the Y chromosome (SRY) is expressed in the somatic support cells. Embryos in which this gene is not expressed develop as females." *Larsen's Human Embryology,SIXTH EDITION,Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, MD, PhD,Philip R. Brauer, PhD,Philippa H. Francis-West, PhD,pg950.*

[15] " Sex development is a complex process that requires the integrated interaction of a network of different endocrine and paracrine signaling pathways, transcription factors and steroid hormones, during a critical time period in

الأنثى

- توجد جينات مسئولة عن تحديد جنس الجنين الأنثى ويؤدي الخلل فيها لإحداث انعكاس في جنس الجنين[16].

---

embryogenesis. In humans, this process starts from around 6 weeks post-conception with the expression of SRY in the developing testis and several other critical genes downstream of SRY have now been discovered from human and mouse studies [1]–[3]."*Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling*. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

[16] "في الماضي، كان من المفترض أن يكون تحديد جنس الأنثى هو المسار الافتراضي في غياب جين SRY. تشير العديد من الأدلة إلى وجود جينات ومسارات خاصة بالمبيض. تعمل هذه الجينات (WNT4، RSPO1، β-catenin، FOXL2) أيضًا كمُعدِّلات سلبية لتعبير جين SRY."

"In the past, the female sex determination was supposed to be the default pathway in the absence of SRY. Several evidences indicate the existence of ovary-specific genes and pathways. These genes (WNT4, RSPO1, β-catenin, FOXL2) are also act-ing as negative modifiers of SRY expression." *Sexual Differentiation*
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279001/

- الجينات الأنثوية المكتشف علاقتها بالجنس تعمل بعد مرور ستة اسابيع على التخصيب[17]

1- sry :

إذا تم تخصيب الأنثى بحيوان منوي Y ولم يعمل جين SRY الموجود على الطرف القصير للكروموسوم Y وذلك في اليوم 42 فإن الجنين

[17] " التطور الجنسي عملية معقدة تتطلب التفاعل المتكامل لشبكة من مسارات الإشارات الصماء والباراكرينية المختلفة، وعوامل النسخ، والهرمونات الستيرويدية، خلال فترة زمنية حرجة في عملية التخلق الجنيني. تبدأ هذه العملية لدى البشر بعد حوالي 6 أسابيع من الحمل مع التعبير عن جين SRY في الخصية النامية، وقد تم اكتشاف العديد من الجينات المهمة الأخرى التي تتبع جين SRY من خلال دراسات أجريت على البشر والفئران [1]-[3]. لسنوات عديدة، كان يُعتقد أن نمو الخصية هو العملية الأكثر نشاطًا. على الرغم من أن التغيرات المورفولوجية في الخصية النامية والهياكل المحيطة بها تكون أكثر وضوحًا من المبيض النامي [4]، إلا أن بيانات التعبير الجيني الحديثة لدى الفئران أظهرت أن مجموعة فرعية كبيرة من الجينات الخاصة بالمبيض يتم التعبير عنها أيضًا خلال هذه المرحلة الحرجة من التخلق الجنيني [5]، [6]."

" Sex development is a complex process that requires the integrated interaction of a network of different endocrine and paracrine signaling pathways, transcription factors and steroid hormones, during a critical time period in embryogenesis. In humans, this process starts from around 6 weeks post-conception with the expression of SRY in the developing testis and several other critical genes downstream of SRY have now been discovered from human and mouse studies [1]–[3].

سيخرج أنثى. وهذه الأنثى عندما تتزوج ويتم تخصيبها بحيوان منوي X سيخرج الجنين ذكر ، فيما يعرف بمتلازمة سواير Swyer syndrome. يرجى مراجعة بحث (حديث النطفة وعجب الذنب)[18] وانظر أيضاً كتاب Larsen's Human Embryology أحد أهم كتب الإمبريولوجي :-

" يبدأ التمايز الجنسي للذكور الجيني في نهاية الأسبوع السادس، عندما يُعبَّر عن جين محدد على الكروموسوم Y (SRY) في الخلايا

For many years, testis development was believed to be the more active process. Although the morphological changes in the developing testis and in surrounding structures are more marked than in the developing ovary [4], recent gene expression data from mice have shown that a significant subset of ovary-specific genes are also expressed during this critical stage of embryogenesis [5], [6]." *Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling* https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

[18] https://archive.org/details/20230422_20230422_2141

الجسدية الداعمة الأجنة التي لا يتم التعبير عن هذا الجين فيها تتطور كإناث." [19]

2- FOXL2 يبدأ بالعمل في الأسبوع السادس وينتهي عمله في الأسبوع التاسع عشر[20].

---

[19] " The sexual differentiation of genetic males begins at the end of the sixth week, when a specific gene on the Y chromosome (SRY) is expressed in the somatic support cells. Embryos in which this gene is not expressed develop as females." *Larsen's Human Embryology,SIXTH EDITION,Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, MD, PhD,Philip R. Brauer, PhD,Philippa H. Francis-West, PhD,pg950.*

[20] " يبدأ التعبير الجيني ل mRNA FOXL2 في مبيض الجنين البشري بين الأسبوع الثامن والتاسع عشر من انقطاع الطمث، وبالتالي من بعد تحديد الجنس مباشرة إلى تطور الجريب البدائي."

"Expression of FOXL2 mRNA was demonstrated in the human fetal ovary between 8 and 19 weeks gestation, thus from soon after sex determination to primordial follicle development."

The forkhead transcription factor FOXL2 is expressed in somatic cells of the human ovary prior to follicle formation
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2776473/

الاسبوع الثامن من انقطاع الطمث يسمى gestational age وهو يساوي الأسبوع السادس من التخصيب والذي يسمى conceptual age

3- RSPO1[21] يعمل على تكوين الأعضاء التناسلية الانثوية لمدة 3 اسابيع تبدأ من الأسبوع السادس وتنتهي في الاسبوع التاسع[22]. وعدم عمله يؤدي إلى تحول جنس الجنين لذكر مثل: ("ذكور XX بغير SRY ")[23] و (ذكر المبيض الخصوي Ovotesticular disorder of sex development)[24]

---

https://perinatology.com/Reference/Fetal%20development.htm

[21] "تدين كل امرأة بأنوثتها إلى جين يسمى RSPO1، ويجب أن تكون نسخة واحدة منه على الأقل موجودة إذا كان الجنين سيتطور إلى أنثى."

"Every woman owes her femininity to a gene called RSPO1, at least one copy of which must be present if an embryo is to develop as a female." *Gene that makes a girl* https://www.thetimes.com/uk/science/article/gene-that-makes-a-girl-vq8g0flmg8g

[22] "وهنا، نوضح أن RSPO1 يتم تنظيمه بشكل تصاعدي في المبيض ولكن ليس في الخصية خلال المراحل المبكرة الحرجة من نمو الغدد التناسلية لدى البشر (بين 6-9 أسابيع بعد التخصيب)"

"Here, we show that RSPO1 is unregulated in the ovary but not in the testis during critical early stages of gonad development in humans (between 6–9 weeks post conception)"
Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

4- WNT4[25]: يعتمد في عمله على وجود وعدم وجود RSPO1[26]؛ يؤدي عدم عمله في الإناث إلى متلازمة ذكر المبيض الخصوي سالفة الذكر[27].

---

23 " One of the most significant advances in understanding ovary development came through the discovery of single-gene defects in RSPO1 (encoding R-spondin1) in several patients with testicular DSD ("SRY negative XX males")" *Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling* https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

24 *46, XX Ovotesticular disorder of sex development (true hermaphroditism) with seminoma* https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7535655/

25 " The Wnt-4 signal represents one critical female determinant, since its absence leads to partial female-to-male sex reversal in mouse, but its signalling is as well
implicated in the testis development." *Identification of the genes regulated by Wnt-4, a critical signal for commitment of the ovary* https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645944/

26 " β-catenin and WNT4 expression in RSPO1 altered ovotestisMutant (MT) R-spondin1 lacks the first furin-like domain and has been reported to be responsible for abnormal ovary development in a patient with 46,XX ovotesticular DSD [21]. The effects of wild-type (WT) and mutant (MT) R-

5- β-catenin : يعتمد في عمله على وجود وعدم وجود RSPO1[28]؛ يؤدي عدم عمله إلى متلازمة ذكر المبيض الخصوي سالفة الذكر[29].

---

spondin1 on the expression of the CTNNB1 gene and its encoded protein, β-catenin, were studied in vivo using RNA and protein obtained from the patient's ovotestis (OT) and from normal ovary (Ov) control. RT-PCR analysis showed no noticeable difference in β-catenin mRNA expression between these two tissues (Fig. 2A). However, the patient's ovotestis showed reduced β-catenin protein expression as compared to a normal ovary and HEK293T cell line used as controls, consistent with a proposed role for R-spondin1 in β-catenin stabilization and previous findings [21] .....The expression of SOX9 and WNT4 genes was also examined in vivo by RT-PCR analysis in RNA derived from the patient's ovotestis (OT) and normal ovary (Ov) and testis (T) controls (Fig. 2C).

27 " β-catenin and WNT4 expression in RSPO1 altered ovotestis Mutant (MT) R-spondin1 lacks the first furin-like domain and has been reported to be responsible for abnormal ovary development in a patient with 46,XX ovotesticular DSD [21]." *Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling* https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

- يتم تحديد الجنس وفقاً لثمانية محددات:

1. الجنس الكروموسومي. XX في الأنثى؛ XY في الذكر. (42 ليلة)

2. الجنس التناسلي. المبايض في الأنثى؛ الخصيتين في الذكر. (42 ليلة)

[28] " β-catenin and WNT4 expression in RSPO1 altered ovotestisMutant (MT) R-spondin1 lacks the first furin-like domain and has been reported to be responsible for abnormal ovary development in a patient with 46,XX ovotesticular DSD [21]. The effects of wild-type (WT) and mutant (MT) R-spondin1 on the expression of the CTNNB1 gene and its encoded protein, β-catenin, were studied in vivo using RNA and protein obtained from the patient's ovotestis (OT) and from normal ovary (Ov) control. RT-PCR analysis showed no noticeable difference in β-catenin mRNA expression between these two tissues (Fig. 2A). However, the patient's ovotestis showed reduced β-catenin protein expression as compared to a normal ovary and HEK293T cell line used as controls, consistent with a proposed role for R-spondin1 in β-catenin stabilization and previous findings [21]" *Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling* https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

[29] " β-catenin and WNT4 expression in RSPO1 altered ovotestis Mutant (MT) R-spondin1 lacks the first furin-like domain and has been reported to be

3أ. الجنس الهرموني قبل الولادة. هرمون التستوستيرون وMIS في الذكر ولكن ليس الأنثى قبل الولادة.

3ب. تمايز الدماغ قبل الولادة وبعيدها. هرمون التستوستيرون موجود للذكورة، وغيابه يؤدي للتأنيث.

4. الأعضاء الداخلية. قناتي فالوب والرحم والمهبل العلوي في الأنثى؛ البروستات والحويصلات المنوية في الذكر.

5. المظهر الخارجي للأعضاء التناسلية. البظر والشفتان الداخلية والخارجية وفتحة المهبل عند الأنثى، والقضيب وكيس الصفن عند الذكر.

6. الجنس الهرموني عند البلوغ. عند البلوغ، هرمون الاستروجين والبروجسترون عند الأنثى، هرمون التستوستيرون عند الذكر.

7. الجنس المحدد. الإعلان عند الولادة "إنها فتاة" أو "إنه ولد"، بناءً على مظهر الأعضاء التناسلية الخارجية؛ والجنس الذي يعتقد الوالدان وبقية

---

responsible for abnormal ovary development in a patient with 46,XX ovotesticular DSD [21]." *Human RSPO1/R-spondin1 Is Expressed during Early Ovary Development and Augments β-Catenin Signaling* https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016366

المجتمع أن الطفل ينتمي إليه؛ والجنس الذي ينشأ فيه الطفل.

8. الهوية الجنسية. الشعور الداخلي الخاص للشخص بالذكورة أو الأنوثة.

[We can distinguish among the following eight variables of gender (adapted from Money, 1987):

1. Chromosomal gender. XX in the female; XY in the male.
2. Gonadal gender. Ovaries in the female; testes in the male.
3a. Prenatal hormonal gender. Testosterone and MIS in the male but not the female before birth.
3b. Prenatal and neonatal brain differentiation. Testosterone present for masculinization, absent for feminization.
4. Internal organs. Fallopian tubes, uterus, and upper vagina in the female; prostate and seminal vesicles in the male.
5. External genital appearance. Clitoris, inner and outer lips, and vaginal opening in the female; penis and scrotum in the male.

6. Pubertal hormonal gender. At puberty, estrogen and progesterone in the female; testosterone in the male.
7. Assigned gender. The announcement at birth,"It’s a girl’’ or “It’s a boy,’’ based on the appearance of the external genitals; the gender the parents and the rest of society believe the child to be; the gender in which the child is reared.
8. Gender identity. The person’s private, internal sense of maleness or femaleness.][30]

Factors Involved in Early Gonadal Ridge Development

[30] Sex Hormones and Sexual Differentiation, universidade de évora, pg103-104.هنا

Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
ATRX (Alpha-thalassemia/ mental retardation syndrome, Helicase 2, X-Linked)	Xq21.1	Widespread	Nucleotide excision repair and initiation of transcription
CITED2 (CBP/ p300-interacting transactivator, with glu/asp-rich c-terminal domain, 2)	6q24.1	Widespread	WT1 cofactor, regulating *SF1* expression in the adrenogonadal primordium
EMX2 (homolog of empty spiracles homeobox gene 2)	10q26.11	Telencephalon and epithelial components of the urogenital system	Arealization of the neocortex and induction of the mesenchyme

Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
GATA4 (GATA-binding protein 4)	8p23.1	Widespread	Regulation of coelomic epithelium thickening
INSR (Insulin receptor) *IGF1R* (Insulin growth factor 1 receptor) *INSRR* (Insulin receptor-related receptor)	19p13.2 15q26.3 1q23.1	Widespread	Metabolic, cell proliferation
JMJD1A, or *KDM3A* (Lysine-Specific Demethylase 3A)	2p11.2	Testis, ovary, kidney, lung, heart, brain, liver, skeletal muscle,	Demethylases histone H3 (epigenetic regulation by modification of chromatin conformation)

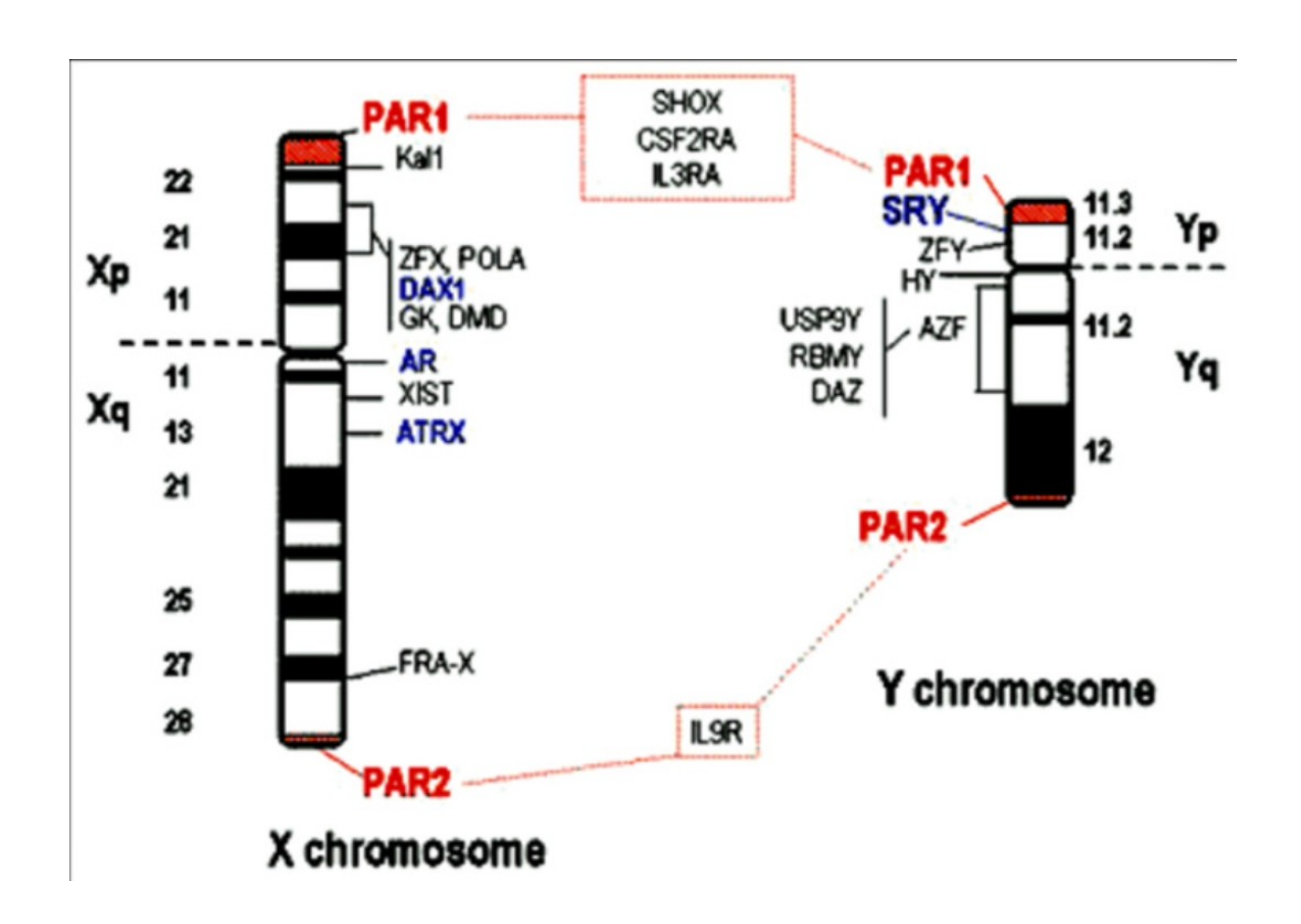
Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
		pancreas, and spleen	
LHX1 (LIM homeobox gene 1)	17q12	Primitive streak, prechordal and intermediate mesoderm, brain, thymus, tonsil	Differentiation and development of the head, neural and lymphoid tissues and urogenital structures
LHX9 (LIM homeobox gene 9)	1q31.3	Central nervous system, forelimb and hind limb mesenchyme and urogenita	Activation of SF1 in gonadal primordia

Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
		l system	
NR5A1 (Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1, also *SF1:* Steroidogenic factor 1, or *AD4BP*: Adrenal 4 binding protein, or *FTZF1*: Fushi tarazu factor homolog 1)	9q33.3	Gonadal ridges, adrenal gland primordia, hypothalamus and pituitary	Stabilization of intermediate mesoderm, and transcriptional regulation of several genes (StAR, steroid hydroxylases, aromatase, AMH, DAX1 and many other)
NRG1 (Neuregulin 1)	8p12	Widespread, including progenitors of somatic gonadal	Progenitor cell proliferation in the gonads

Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
		cells	
NUMB and *NUMBL*	14q24.2-q24.3 and 19q13.2	Widespread, including coelomic epithelium	Antagonize NOTCH signaling, involved in mediating asymmetric division of cells in the coelomic epithelium
PAX2 (Paired box gene 2)	10q24.31	Mesonephros, metanephros, adrenals, spinal cord, hindbrain and optic and otic vesicles	Regulation of WT1 expression and of mesenchyme-to- epithelium transition

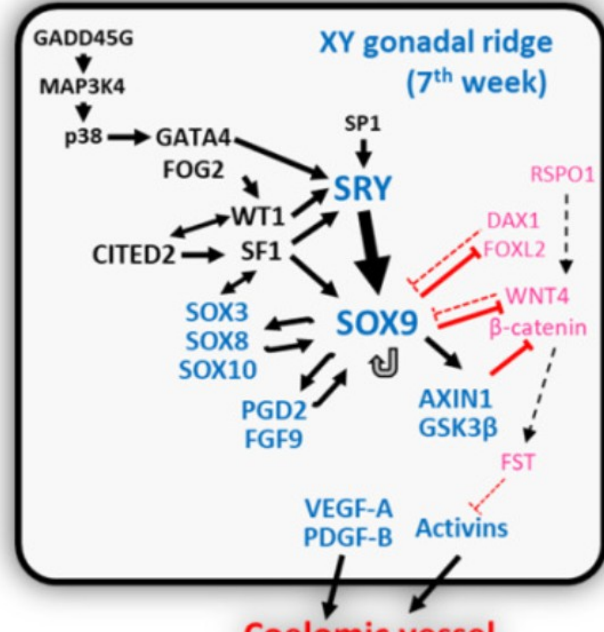
Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
SIX1 / SIX 4 (Sine oculis homeobox 1 and 4)	14q23.1	Urogenital ridge derivatives	Regulation of gonadal precursor cell proliferation, and of Fog2 and Sf1
TCF21 (Transcription factor 21, also *POD1:* Podocyte-expressed 1)	6q23.2	Epithelium of the developing gastrointestinal, genitourinary, and respiratory systems	Basic helix-loop-helix transcription factor
WT1 (Wilms tumor associated gene 1)	11p13	Urogenital ridge derivatives	DNA- and RNA-binding protein with transcriptional and post-transcriptional

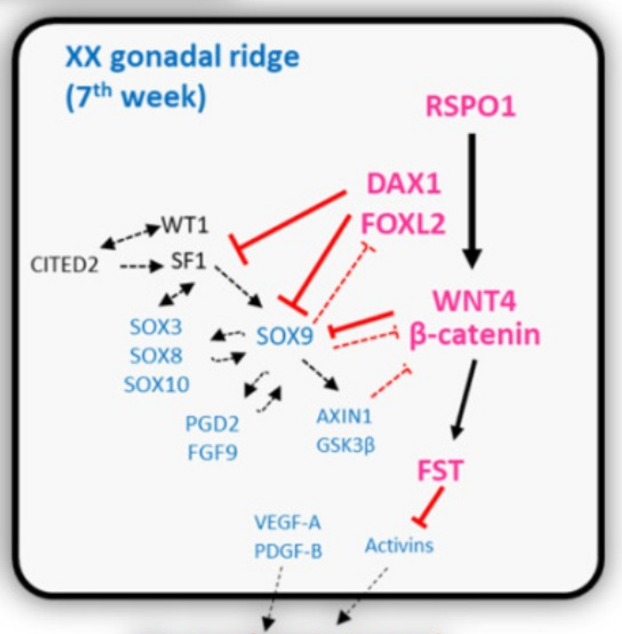
Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
			regulating capacity



Undifferentiated gonadal ridge
(6th week)

SOX9 RSPO1
FGF9 FOXL2





Coelomic vessel

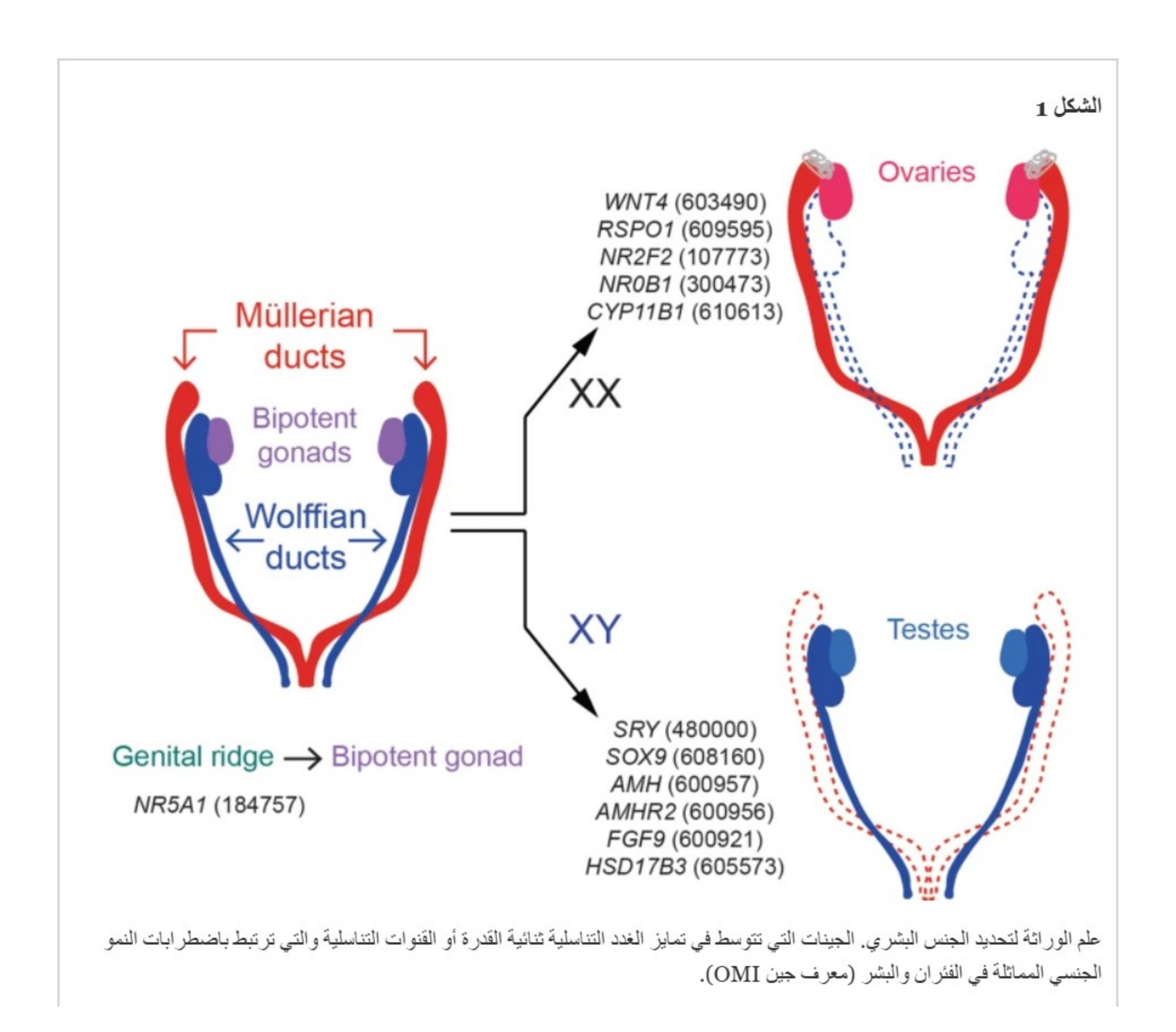
No Coelomic vessel



TESTIS



OVARY



الشكل 1

علم الوراثة لتحديد الجنس البشري. الجينات التي تتوسط في تمايز الغدد التناسلية ثنائية القدرة أو القنوات التناسلية والتي ترتبط باضطرابات النمو الجنسي المماثلة في الفئران والبشر (معرف جين OMI).

الجينات التي تسبب خلل تكوين الأمشاج لدى الرجال والنساء

تنظم العديد من الجينات المسارات الجزيئية المشتركة أثناء تكوين الأمشاج للذكور والإناث. تتضمن هذه المسارات اقتران وإعادة تركيب الكروموسومات المتماثلة ، وإصلاح الحمض النووي ، وتشكيل عمليات الانتقال ، ومجمعات synaptonemal أو cohesin ، أو تنظيم التعبير

الجيني أثناء تكوين الأمشاج ، بشكل مستقل عن الانقسام الميوزي. قد تؤدي طفرات فقدان الوظيفة التي تؤثر على هذه الجينات في كثير من الأحيان إلى NOA لدى الرجال و POI لدى النساء [55 ، ،74،73 80،79،78،77،76،75 ، 85،84،83]. ومن الأمثلة على ذلك MutS Homolog 4 و 5 (MSH4 و MSH5) ، وإصلاح الأشعة السينية عبر المكمل 2 (XRCC2) ، والبروتين المحتوي على مجال كاش 5 (KASH5) ، والبروتين المرتبط بالحمض النووي - البروتين المعقد المتشابك -3 (*SYCP3*) ، وبروتين العنصر المركزي المعقد المتشابك -1 (*SYCE1*) ، ومستقبلات هرمون الغدة الدرقية التفاعلي -13 (TRIP13) ، والمستضد اللحمي 3 (STAG3) ، وتكوين المنوية والحلزون الحلزوني الأساسي المحدد لولب 1 و 2 (SOHLH1 و SOHLH2).

■دور الجينات في تحديد جنس الجنين

في دراسة سنة 2014م لمارك كيرباتريك وآخرين بعنوان "تحديد الجنس: لماذا العديد من الطرق للقيام بذلك؟"

(في البشر ، يتم تحديد الجنس بواسطة الكروموسومات الجنسية (XX الإناث ، XY الذكور). تحتوي الكروموسومات X و Y على أعداد ومجموعات مختلفة بشكل كبير من الجينات (حوالي 1000 جين

على X وبضع عشرات فقط من الجينات على Y) ، ومع ذلك فقد نشأت من الكروموسومات الجسمية العادية خلال التطور المبكر للثدييات (الشكل 1). أدى تقييد إعادة التركيب متبوعا بفقدان الجينات على Y إلى التمايز المورفولوجي للكروموسومات الجنسية (لمراجعة العمليات الجزيئية والتطورية التي ينطوي عليها تنكس Y ، انظر [4] ، [5]). الغالبية العظمى من الجينات الموجودة على الكروموسومات الجنسية لا تشارك بشكل مباشر في تحديد الجنس ، ويعتمد التطور كذكر أو أنثى على وجود موضع رئيسي واحد يحدد الجنس ، وهو جين Sry)[31]

"In humans, sex is determined by sex chromosomes (XX females, XY males). The X and Y chromosomes harbor dramatically different numbers and sets of genes (about 1,000 genes on the X and only a few dozen genes on the Y), yet they originated from ordinary autosomes during the early evolution of mammals

[31] Sex Determination: Why So Many Ways of Doing It? Doris Bachtrog 1,*, Judith E Mank 2, Catherine L Peichel 3, Mark Kirkpatrick 4, Sarah P Otto 5, Tia-Lynn Ashman 6, Matthew W Hahn 7, Jun Kitano 8, Itay Mayrose 9, Ray Ming 10, Nicolas Perrin 11, Laura Ross 12, Nicole Valenzuela 13, Jana C Vamosi14;هنا

(Figure 1). Restriction of recombination followed by gene loss on the Y has resulted in the morphological differentiation of sex chromosomes (for a review of the molecular and evolutionary processes involved in Y degeneration, see [4],[5]). The vast majority of genes on the sex chromosomes are not directly involved in sex determination, and development as a male or female depends on the presence of a single master sex-determining locus, the Sry gene."

■ متى يعمل sry

في كتاب " Williams Textbook of Endocrinology" للدكتور شلومو ميليمت وآخرين وهو رائد في مجال علاج أورام الغدد الصماء وطب الغدة النخامية:-

" في البشر، أول ظهور لجين SRY لأول مرة في الغدد التناسلية XY بعد حوالي 42 يومًا من التخصيب،"

In humans, SRY is first detected in the XY gonad at approximately 42 days after conception, just before dif-ferentiation of

the bipotential gonad into a testis.99 Expres-[32]

■ sry هو الجين الرئيسي في تحديد الجنس في الثدييات

في دراسة سنة 2014م لمارك كيرباتريك وآخرين بعنوان "تحديد الجنس: لماذا العديد من الطرق للقيام بذلك؟"[33]

Paralog function	Gene paralog	Sex-determining mechanisms	Master sex determining gene	Species
HMG-	Sox3	sex-	Sry	mamm

[32] Williams Textbook of Endocrinology, Shlomo Melmed , Ronald Koenig. Rosen MD , Richard J. Auchus MD PhD , Allison B. Goldfine MD ,pg900

[33] Sex Determination: Why So Many Ways of Doing It? Doris Bachtrog 1,*, Judith E Mank 2, Catherine L Peichel 3, Mark Kirkpatrick 4, Sarah P Otto 5, Tia-Lynn Ashman 6, Matthew W Hahn 7, Jun Kitano 8, Itay Mayrose 9, Ray Ming 10, Nicolas Perrin 11, Laura Ross 12, Nicole Valenzuela 13, Jana C Vamosi14;هنا

box transcription factor		determining Y		als